

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
 INSTITUT NATIONAL
 DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
 PARIS

(11) N° de publication : 2 766 189
 (à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : 97 09052

(51) Int Cl⁶ : C 07 H 19/052, C 07 H 19/056, A 61 K 31/70

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 17.07.97.

(30) Priorité :

(43) Date de mise à la disposition du public de la demande : 22.01.99 Bulletin 99/03.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : Se reporter à la fin du présent fascicule

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE ETABLISSEMENT PUBLIC A CARACT SCIENT ET CULT — FR.

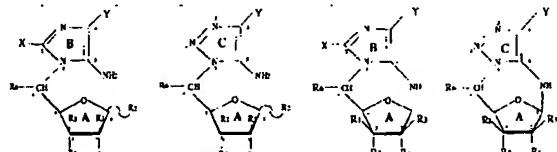
(72) Inventeur(s) : EWING DAVID, GOETHALS GERARD ANDRE DANIEL, MACKENZIE GRAHAM, POSTEL DENIS GHISLAIN, RONCO GINO LINO, VANLEM-MENS PIERRE PAUL, VANBAELINGHEM LAURENCE PAULETTE et VILLA PIERRE JOSEPH.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : VILLA PIERRE.

(54) SYNTHÈSE REGIOSPECIFIQUE DE 5-AMINOIMIDAZOL ET 5-AMINOTRIAZO L-1-YL DESOXYGLYCOFURANOSE ET DE LEURS DERIVES 1,5'-CYCLO-5- (5'-DESOXY-B-D-GLYCOFURANOSYLAMINO).PRODUITS OBTENUS ET LEURS APPLICATIONS.

(57) Procédé de synthèse régiospécifique, à partir d'un pentose ou d'un hexose, de composés imidazoliques ou triazoliques permettant d'obtenir des nucléosides inverses et analogues de nucléosides inverses imidazoliques de type 5'(5-amino-imidazol-1-yl) -5'-désoxyglycofuranose substitués ou non en position -2 et / ou -4 et des nucléosides inverses et analogues de nucléosides inverses 1, 2, 3-triazoliques de type 5'(5-amino-triazol-1-yl) -5'-désoxyglycofuranose substituées ou non en position -4 répondant respectivement aux formules générales I et II,



ainsi que leurs dérivés polycycliques, de type 1,5'-cyclo-5'(5'-désoxy-(β-D-glycofuranosylamino)-imidazole et de type 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy-β-D-glycofuranosylamino)-triazole répondant aux formules générales III et IV. Le groupe

d'atomes Y peut être choisi de telle sorte qu'il forme un hétérocycle avec l'atome d'azote exocyclique du cycle imidazolique B ou triazolique C.

La présente invention est caractérisée en ce que le procédé comprend au plus les étapes suivantes:

une première étape (a) de synthèse d'un dérivé N-cyanométhyl imidate d'alkyle,

une deuxième étape (b) de synthèse régiospécifique d'un nucléoside inverse ou analogues de nucléosides inverses imidazolique ou triazolique, une troisième étape (c) de cyclisation intramoléculaire conduisant à un hétérocycle oxadiazépinique.

Elle concerne également les produits obtenus par ce procédé ainsi que leurs applications, notamment comme médicament actif dans le domaine des antiviraux, des antibiotiques, des tumeurs prémalignes et malignes, des leucémies aiguës et chroniques.



Synthèse régiospécifique de 5-aminoimidazol- et 5-aminotriazol-1-yl-désoxyglycosfuranoles et de leurs dérivés 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy- β -D-glycosfuranosylamino). Produits obtenus et leurs applications.

5 La présente invention concerne un procédé de synthèse régiospécifique de nucléosides inverses et analogues de nucléosides inverses dont la base est constituée d'un hétérocycle azoté de type imidazolique ou 1,2,3-triazolique, les composés obtenus étant de type 5'-(5-aminoimidazol-1-yl)-5'-désoxyglycosfuranoles substitués ou non en position -2 et / ou -4 ou encore de type 5'-(5-amino-triazol-1-yl)-5'-désoxyglycosfuranoles substitués ou non en position -4 ainsi que leurs dérivés polycycliques dans lesquels un groupement imidazolique ou triazolique est associé à une unité glycosfuranoïque de manière à former un hétérocycle oxadiazépinique de type 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy- β -D-glycosfuranosylamino) imidazole ou 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy- β -D-glycosfuranosylamino) triazole.

10 Elle concerne également les produits obtenus par ce procédé ainsi que leurs applications, notamment comme médicament.

15 Il est connu que les nucléosides imidazoliques sont des intermédiaires dans la biosynthèse des molécules puriques (J. M. Buchanan et coll., *Adv. Enzymol.* (1959) 21, 199-204) et que certains d'entre eux ont des potentialités thérapeutiques dans des domaines aussi divers que celui des immunosuppressants (T. Inou et coll., *Transplantation Proc.* (1981) 8, 315-320), des antibiotiques (R. J. Suhadolnik, *Nucleoside Antibiotics* (1970) Wiley Interscience, New-York), des antiviraux (R. W. Sidwell et coll., *Science* (1972) 177, 705-711).

20 Il est connu également que des molécules antivirales, plus particulièrement celles efficaces contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) responsable du syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA), possèdent un hétérocycle diazépinique. Dans cette dernière catégorie on trouve par exemple (E. De Clercq, *J. Med. Chem.* (1995) 38, 2491-2517; E. Blair, *The Biochemist* (1995) 38, 23-27) :

- les dérivés Ro 5-3335, Ro 24-7429 et DPM 323 qui inhibent des protéases de VIH;
- les dérivés tétrahydro-imidazo-benzodiazépine-one (TIBO), l'imadazopyridodiazépine et la Nevirapine qui inhibent la transcriptase inverse de VIH.

25 Il est connu que la condensation de substrats imidazoliques substitués, sur des sites activés, conduit au mélange des deux isomères 1- et 3-imidazoliques (K. Okumura et coll., *J. Med. Chem.* (1974) 17, 846-855; D. F. Ewing et coll., *Carbohydr. Res.* (1991) 216, 387-396).

Il est connu également que les nucléosides 1,2,3-triazoliques ont des potentialités thérapeutiques dans des domaines aussi divers que celui des antiinfectieux (M. Kume et coll., *J. Antibiot.* (1993) 46:1, 177-192), des antiviraux notamment contre VIH (R. Alvarez et coll., *J. Med. Chem.* (1994) 37:24, 4185-4194) ou encore dans celui des antitumoraux (Y. S. Sanghvi et coll., *J. Med. Chem.* (1990) 33:1, 336-344).

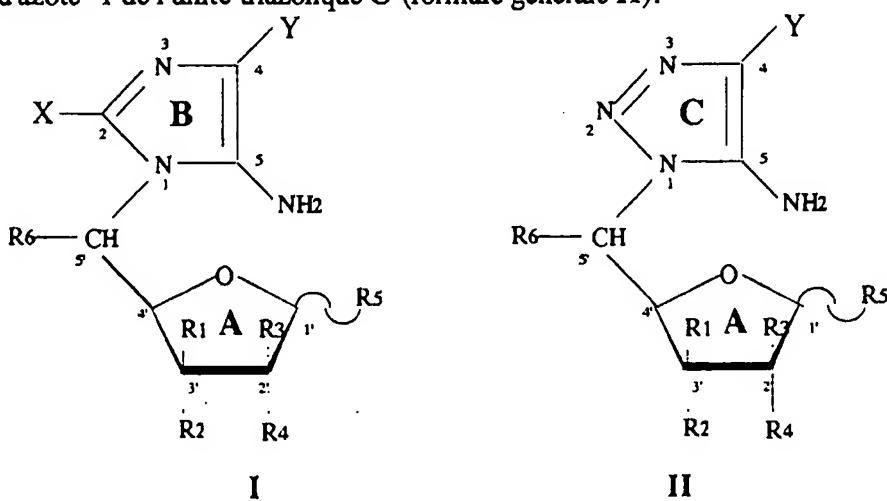
Il est connu également que des molécules antivirales, plus particulièrement celles efficaces contre le virus de l'immunodéficiency humaine (VIH) responsable du syndrome de l'immunodéficiency acquise (SIDA), possèdent un hétérocycle diazépinique. Dans cette dernière catégorie on trouve par exemple (E. De Clercq, *J. Med. Chem.* (1995) 38, 2491-2517; E. Blair, *The Biochemist* (1995) 38, 23-27) :

- les dérivés Ro 5-3335, Ro 24-7429 et DPM 323 qui inhibent des protéases de VIH;
- les dérivés tétrahydro-imidazo-benzodiazépine-one (TIBO), l'imidazopyridodiazépine et la Nevirapine qui inhibent la transcriptase inverse de VIH.

L'un des buts de la présente invention est de décrire un procédé de synthèse régiospécifique, à partir d'un pentose ou d'un hexose, de composés imidazoliques ou triazoliques permettant d'obtenir des nucléosides inverses et analogues de nucléosides inverses imidazoliques de type 5'-(5-amino-imidazol-1-yl)-5'-désoxyglycurofuranose substitués ou non en position -2 et / ou -4 et des nucléosides inverses et analogues de nucléosides inverses 1,2,3-triazoliques de type 5'-(5-amino-triazol-1-yl)-5'-désoxyglycurofuranose substitués ou non en position -4 ainsi que leurs dérivés polycycliques, de type 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy- β -D-glycurofuranosylamino) imidazole et de type 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy- β -D-glycurofuranosylamino) triazole, possédant des éléments structuraux à la fois des nucléosides imidazoliques et de l'hétérocycle diazépinique ou encore à la fois des nucléosides triazoliques et de l'hétérocycle diazépinique. Le pentose est choisi par exemple parmi arabinose, lyxose, ribose, désoxyribose, xylose et l'hexose est choisi par exemple parmi glucose, galactose, allose, mannose.

Le but est atteint selon l'invention, par la synthèse de composés répondant aux formules générales I, II, III et IV.

Les composés répondant aux formules générales I et II possèdent une unité glycurofuranosique A, liée à l'atome d'azote -1 de l'unité imidazolique B (formule générale I) ou à l'atome d'azote -1 de l'unité triazolique C (formule générale II).

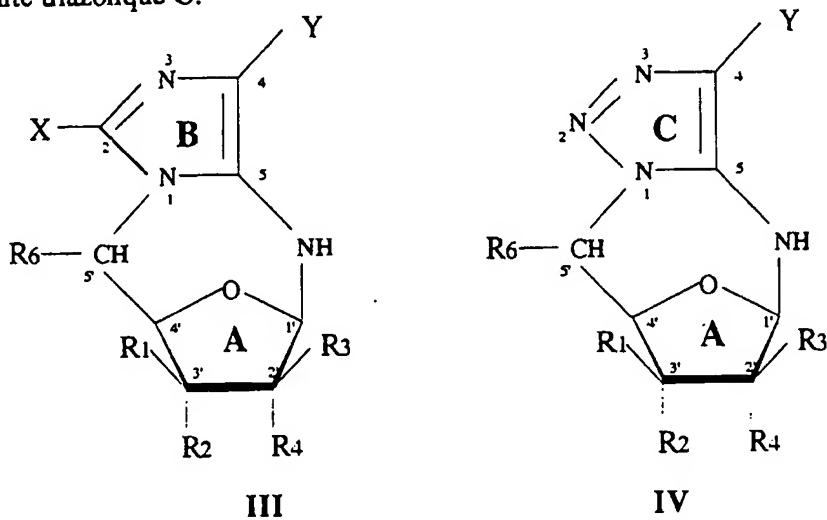


Dans l'unité A, les groupements R₁, R₂, R₃, R₄ sont choisis par exemple parmi les atomes ou groupes d'atomes H, OH, CN, N₃, halogène, éther, acétal, ester, acide, amide, imidate, amine.

Le groupement R₅ peut être choisi de préférence parmi OH, OR, OCOR avec R choisi par exemple parmi méthyle, éthyle, alkyle, allyle, benzyle, aryle, ou faisant partie d'un groupement 1,2-acétal. L'atome ou groupe d'atomes R₆ est choisi de préférence parmi H, -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂OCOR avec R choisi par exemple parmi méthyle, éthyle, alkyle, allyle, benzyle, aryle, un halogénoalkyle, l'halogène étant choisi parmi chlorure, bromure, fluorure ou encore R₆ peut être un halogénoalkyle, l'halogène étant choisi parmi chlorure, bromure, fluorure.

Dans l'unité B, l'atome ou groupe d'atomes X est choisi par exemple parmi H, alkyle, aryle, et dans les unités B et C le groupe d'atomes Y est choisi par exemple parmi les groupements aldéhyde, cétone, nitrile, ester, amide, ou encore choisi de telle sorte qu'il forme un hétérocycle avec l'atome d'azote exocyclique du cycle imidazolique B ou triazolique C.

Les composés répondant aux formules générales III et IV possèdent un hétérocycle oxadiazépinique résultant de l'association de l'unité glycofurandique A et de l'unité imidazolique B ou de l'unité triazolique C.



Dans l'unité A, les groupements R₁, R₂, R₃, R₄ et R₆ sont comme définis précédemment et dans les unités B et C, les atomes ou groupes d'atomes X et Y sont comme définis précédemment.

La présente invention est caractérisée en ce que le procédé comprend au plus les étapes suivantes :

une étape première (a) de synthèse d'un dérivé N-cyanométhyl imidate d'alkyle dans le cas de la préparation de nucleosides inverses ou analogues de nucléosides inverses de type imidazolique,

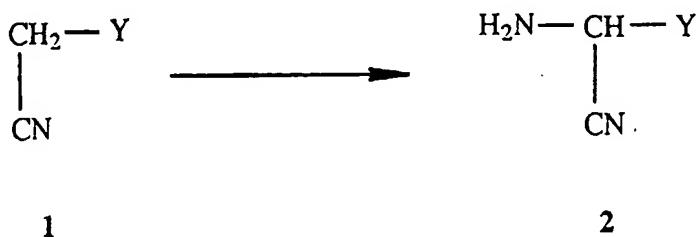
une deuxième étape (b) (ou première dans le cas de la préparation de nucleosides inverses ou analogues de nucléosides inverses de type triazolique) de synthèse régiospécifique d'un nucleoside inverse ou analogues de nucléosides inverses imidazolique ou triazolique,

une étape troisième (c) (ou deuxième dans le cas de la préparation de nucleosides inverses ou analogues de nucléosides inverses de type triazolique) de cyclisation intramoléculaire conduisant à un hétérocycle oxadiazépinique.

L'étape (c) peut être suivie de la modification des groupements X et Y, une des modifications du groupement Y permettant la création d'un hétérocycle supplémentaire reliant l'atome d'azote exocyclique de l'unité B ou de l'unité C à l'atome de carbone C-4 de l'unité B ou de l'unité C.

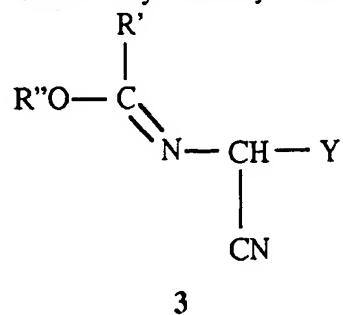
5 L'étape (a) de synthèse d'un dérivé N-cyanométhyl imidate d'alkyle se caractérise en ce qu'elle comprend la séquence suivante : une étape a₁ conduisant à un dérivé cyano- α -aminé, une étape a₂, conduisant à un dérivé N-cyanométhyl imidate d'alkyle.

L'étape a₁ est caractérisée par l'introduction, selon les méthodes de la littérature (G. Shaw, *Chemistry of Nucleosides and Nucleotides* (1994) Plenum Press, New-York, 3, 263-420), du groupement aminé en position α sur le dérivé nitrile de type 1 pour conduire au dérivé cyano- α -aminé de type 2.



Le groupement Y est choisi par exemple parmi les groupements aldéhyde, cétone, nitrile, ester, amide ou leurs précurseurs ou encore choisi de telle sorte qu'il permette directement ou indirectement la formation d'un hétérocycle avec l'atome d'azote exocyclique porté par le cycle imidazolique B ou triazolique C.

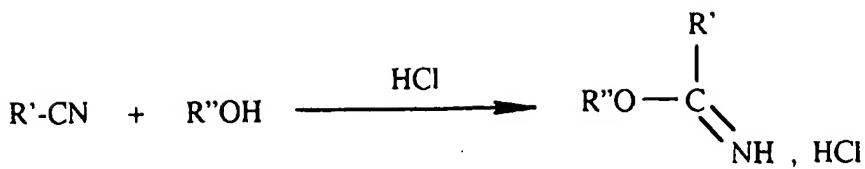
L'étape a₂, conduisant à un dérivé N-cyanométhyl imidate d'alkyle de type 3,



20 dans lequel R' peut être choisi par exemple parmi H, méthyle, alkyle, aryle, R" peut être choisi par exemple parmi méthyle, éthyle, alkyle, aryle, et comme défini précédemment (cf étape a₁), est caractérisée en ce qu'elle peut être menée :

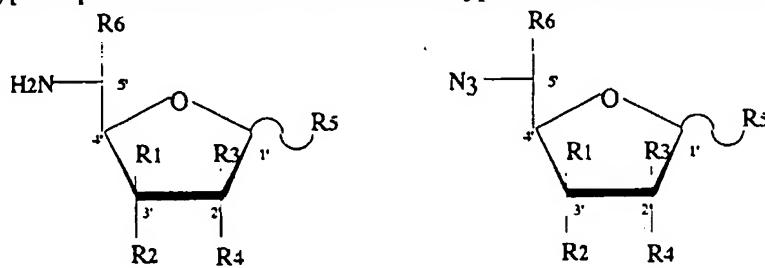
- soit en une étape, par réaction sur le dérivé de type 2 d'un orthoformiate de type R'-C(OR'')₃, avec R' et R'' comme définis précédemment, dans un solvant polaire qui peut être choisi par exemple parmi acétonitrile, dichlorométhane, chloroforme, à la température appropriée :

- soit en deux étapes : préparation du chlorhydrate d'imine ci-après,



par action, en présence de HCl anhydre à la température appropriée, du nitrile R'-CN avec R' comme défini précédemment, sur l'alcool R''OH, avec R'' comme défini précédemment suivie de sa condensation sur le dérivé de type 2, à la température appropriée, dans un solvant polaire qui peut être choisi par exemple parmi acétonitrile, dichlorométhane.

5 L'étape (b) de synthèse régiospécifique du nucléosides inverses ou analogues de nucléosides inverses se caractérise en ce qu'elle est réalisée pour les composés de type I par condensation de l'imidate de type 3 sur l'aminofuranose de type 4 ou encore pour les composés de type II par condensation d'un nitrile de type 1 sur l'azidofuranose de type 5,



10 à la température appropriée, dans un solvant polaire choisi par exemple parmi acétonitrile, dichlorométhane, chloroforme, tétrahydrofurane, diméthylformamide, en présence ou non pour les composés de type I d'un acide faible protique ou aprotique choisi par exemple parmi les

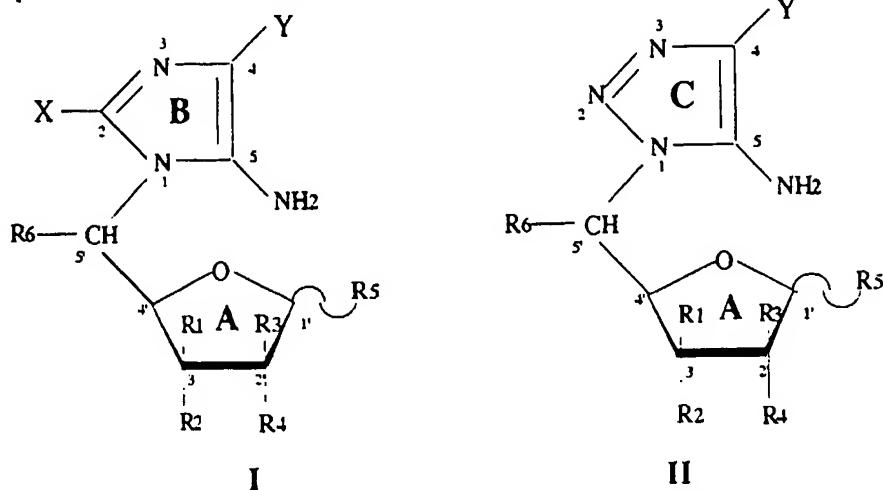
15 hydrohalogénates d'amine, les halogénures d'ammonium, les acides de Lewis, les acides carboxyliques, ou encore pour les composés de type II en présence d'une base choisie par exemple parmi $\text{Ca}(\text{OH})_2$, KOH, NaOH, LiOH, un carbonate ou un hydrogénocarbonate alcalin ou alcalino-terreux, utilisée ou non en présence d'eau. Les dérivés aminofuranoses et les dérivés azidofuranoses peuvent être obtenus dans les conditions classiques de la littérature (P.

20 Martin, *Thèse Doctorat* (1993) Amiens), consistant par exemple pour les aminofuranoses en la condensation directe d'ammoniac sur un pentose, ou un hexose, activé en C-5' (Fletcher T. W., *Carbohydr. Res.*, 77, 262 (1979)), ou encore consistant en la préparation de dérivés azotures, suivie de la réduction en dérivés amino par une hydrogénéation catalytique ou par un hydrure métallique (Scriven E. F. V. *Chem. Reviews*, 88, 2, (1988)) ou encore $\text{PPh}_3\text{-H}_2\text{O}$

25 (Mungall W. S. et coll. *J. Org. Chem.*, 40, 11 (1975)), ou encore pour les azidofuranoses par condensation d'un ion azoture sur un pentose, ou un hexose, activé en C-5', avec $\text{R}_1\text{-R}_6$ comme définis précédemment.

Pour les composés de type I, cette étape (b) peut être réalisée soit après avoir isolé l'imidate 3 issu de l'étape (a), soit *in situ* dans le milieu réactionnel de l'étape (a).

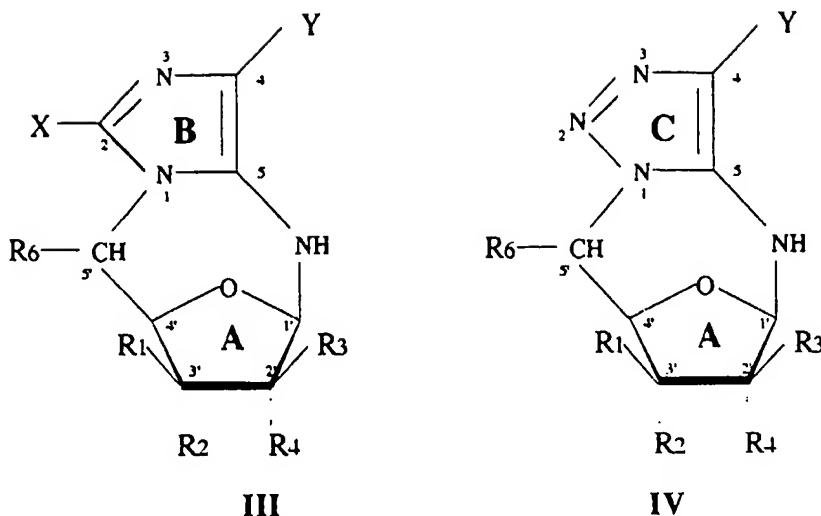
Lorsque la condensation est terminée, le milieu réactionnel est filtré avec ou sans neutralisation préalable du catalyseur et le solvant est éliminé sous pression réduite. Le brut est purifié soit par chromatographie, soit par recristallisation.



Dans les produits de type I et II obtenus, les groupements R_1 , R_2 , R_3 , R_4 sont choisis par exemple parmi les atomes ou groupes d'atomes H, OH, CN, N_3 , halogène, éther, acétal, ester, acide, amide, imide, amine, le groupement R_5 est choisi de préférence parmi OH, OR, OCOR avec R choisi par exemple parmi méthyle, éthyle, alkyle, allyle, benzyle, aryle, ou faisant partie d'un groupement 1,2-acétal, l'atome ou groupe d'atomes R_6 est choisi de préférence parmi H, - CH_2OH , - CH_2OR , - CH_2OCOR avec R choisi par exemple parmi méthyle, éthyle, alkyle, allyle, benzyle, aryle, un halogénoalkyle, l'halogène étant choisi parmi chlorure, bromure, fluorure ou encore R_6 peut être un halogénoalkyle, l'halogène étant choisi parmi chlorure, bromure, fluorure, l'atome ou groupe d'atomes X est choisi par exemple parmi H, alkyle, aryle, et le groupe d'atomes Y est choisi par exemple parmi les groupements aldéhyde, cétone, nitrile, ester, amide, ou encore choisi de telle sorte qu'il forme un hétérocycle avec l'atome d'azote exocyclique du cycle imidazolique B ou triazolique C.

L'étape (b) peut être suivie de l'introduction de tout ou partie des groupements R_1 à R_4 et R_6 souhaités, comme définis précédemment.

L'étape (c) de synthèse de dérivés polycycliques, possédant des éléments structuraux à la fois des nucléosides imidazoliques et de l'hétérocycle diazépinique, de type III ou encore possédant des éléments structuraux à la fois des nucléosides triazoliques et de l'hétérocycle diazépinique, de type IV se caractérise en ce qu'elle est réalisée par la cyclisation intramoléculaire résultant de l'attaque de l'atome d'azote exocyclique de l'unité B ou C sur le site anomérique de l'unité A.



- 5 Dans les produits de type III et IV obtenus, les groupements R₁, R₂, R₃, R₄ sont choisis par exemple parmi les atomes ou groupes d'atomes H, OH, CN, N₃, halogène, éther, acétal, ester, acide, amide, imide, amine, l'atome ou groupe d'atomes R₆ est choisi de préférence parmi H, -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂OCOR avec R choisi par exemple parmi méthyle, éthyle, alkyle, allyle, benzyle, aryle, un halogénoalkyle, l'halogène étant choisi parmi chlorure, bromure, fluorure ou encore R₆ peut être un halogénoalkyle, l'halogène étant choisi parmi chlorure, bromure, fluorure, l'atome ou groupe d'atomes X est choisi par exemple parmi H, alkyle, aryle, et le groupe d'atomes Y est choisi par exemple parmi les groupements aldéhyde, cétone, nitrile, ester, amide, ou encore choisi de telle sorte qu'il forme un hétérocycle avec l'atome d'azote exocyclique du cycle imidazolique B (composés de type III) ou avec l'atome d'azote exocyclique du cycle triazolique C (composés de type IV).
- 10
- 15

Lorsque dans les dérivés de type I ou II, R₅ appartient à un groupement 1',2'-acétal, il doit être procédé à la désacétalisation préalable régénérant le groupement OH anomérique. Cette réaction peut être réalisée dans un solvant hydroxylé SOH par acido-catalyse soit en phase homogène, soit en phase hétérogène. Le solvant hydroxylé SOH peut être l'eau, un alkanol, un mélange eau - alkanol, un mélange alkanol - alkanol, ou encore eau ou alkanol associé à un cosolvant non hydroxylé. L'akanol peut être choisi par exemple parmi le méthanol, l'éthanol, le propanol. Le cosolvant non hydroxylé peut être choisi par exemple parmi le dioxane, le tétrahydrofurane.

20

25

L'acido-catalyse peut être réalisée par l'addition au milieu, d'acides organique ou minéral ou encore de résine acide. L'acide organique peut être choisi parmi les acides carboxyliques ou sulfoniques, comme par exemple les acides formique, acétique, trifluoroacétique, paratoluènesulfonique. L'acide minéral peut être choisi par exemple parmi les acides sulfurique, chlorhydrique, nitrique, phosphorique. La résine acide peut être choisie par exemple parmi Amberlite, Amberlyst, Dowex.

30

La cyclisation à partir des dérivés de type I ou II porteurs d'un groupement OH sur le site anomérique (R₅ = OH) peut s'effectuer à la température appropriée dans un solvant polaire

anhydre en présence d'un acide minéral ou organique comme défini précédemment pour la désacétalisation ou encore d'un sel minéral. Le solvant polaire peut être choisi par exemple parmi méthanol, éthanol, alcool. Le sel minéral peut être choisi par exemple parmi NH_4Cl , les halogénures alcalins, MgSO_4 , les sulfates alcalins. Selon la nature du catalyseur acide utilisé, sa concentration et les conditions opératoires retenues, les étapes de désacétalisation et de cyclisation peuvent avantageusement être conduites simultanément.

La cyclisation peut être accélérée après avoir activé le site anomérique de l'unité A. R_5 peut alors être choisi par exemple parmi les halogénures comme par exemple chlorure, bromure, iodure, ou parmi les éthers comme par exemple méthylique, éthylique, alkylique, allylique, benzylique, arylique, ou parmi les esters comme par exemple acétate, propanoate, sulfonate, benzoate. Alors la cyclisation peut se réaliser dans un solvant aprotique anhydre en présence d'un acide de Lewis ou d'un dérivé silylé. Le solvant peut être choisi par exemple parmi dichlorométhane, dichloroéthane, tétrahydrofurane, acetonitrile. L'acide de Lewis peut être choisi par exemple parmi SnCl_2 , SnCl_4 , ZnCl_2 . Le dérivé silylé peut être choisi par exemple parmi $\text{Me}_3\text{SiOSO}_2\text{CF}_3$, $t\text{BuMe}_2\text{SiOSO}_2\text{CF}_3$.

L'étape (c) peut être suivie de la modification des groupements X et Y pour obtenir le produit final souhaité. La modification du groupement Y peut, par exemple, permettre de créer un hétérocycle supplémentaire reliant l'atome d'azote exocyclique de l'unité B ou de l'unité C à l'atome de carbone C-4 de l'unité B ou de l'unité C.

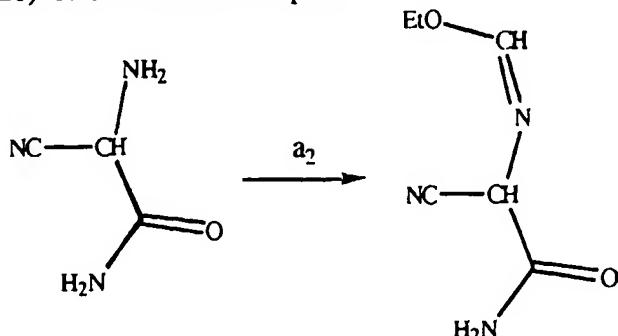
Un autre but de la présente invention est l'utilisation comme médicament des nucléosides inverses et analogues de nucléosides inverses imidazoliques ou triazoliques (conformes aux formules générales I et II) et de leurs dérivés polycycliques dans lesquels un groupement imidazolique et une unité glycofuranique sont associés de manière à former un hétérocycle oxadiazépinique ou encore un groupement triazolique et une unité glycofuranique sont associés de manière à former un hétérocycle oxadiazépinique (conformes aux formules générales III et IV).

L'utilisation vise notamment et sans que cela soit limitatif, les domaines des antiviraux, des antibiotiques, des tumeurs prémalignes et malignes, des leucémies aigües et chroniques.

A titre d'exemples et sans que cela soit considéré comme limitatif, on décrit ci-après la préparation, à partir du D-xylose et du D-ribose, du D-glucose, de nucléosides inverses et analogues de nucléosides inverses imidazoliques ou triazoliques et de leurs dérivés polycycliques dans lesquels un groupement imidazolique ou triazolique et une unité glycofuranique sont associés de manière à former un hétérocycle oxadiazépinique, conformes à la présente invention.

Exemple n°1: Préparation du N-carbamoyl(cyano)méthyl-formimidate d'éthyle (3) (étape a)

Le N-carbamoyl(cyano)méthyl-formimidate d'éthyle est synthétisé à partir de l'α-amino cyanoacétamide (G. Shaw, *Chemistry of Nucleosides and Nucleotides* (1994) Plenum Press, New-York, 3, 263-420) selon le schéma ci-après :



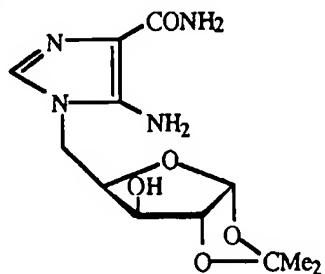
5

Dans un ballon contenant 1,05 g (14,8 mmol) de réactif α-amino cyanoacétamide on ajoute 1,7 g (14,8 mmol) d'orthoformiate de triéthyle dans 40 mL d'acétonitrile anhydre. Puis le milieu réactionnel est porté à reflux, sous agitation, pendant 45 min, qui est le temps nécessaire pour former quantitativement le N-carbamoyl(cyano)méthyl-formimidate d'éthyle.

10 Le produit de cette étape a₂ peut être isolé ou plus avantageusement être utilisé dans son milieu réactionnel.

Exemple n°2 : Préparation du 5'-(5-amino-4-carbamoylimidazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-

15 isopropylidène-α-D-xylofuranose.



Le milieu réactionnel issu de l'exemple 1 (étape a₂) est refroidi à 0°C et l'on ajoute une solution de 2,0 g (10,6 mmol) de 5-amino-1,2-O-isopropylidène-5-désoxy-α-D-xylofuranose dans 50 mL d'acétonitrile anhydre. Après 30 min, l'ensemble est placé à température ambiante pendant une nuit. Le milieu réactionnel est alors filtré puis évaporé sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice avec comme éluant le mélange acétone-éthanol, 96:4, v/v. On obtient 1,9 g (Rdt = 60%) de 5'-(5-amino-4-carbamoylimidazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène-α-D-xylofuranose, sous forme de poudre blanche, pur d'après les analyses chromatographiques et RMN ¹H et ¹³C.

25 Pf = 130-131°C

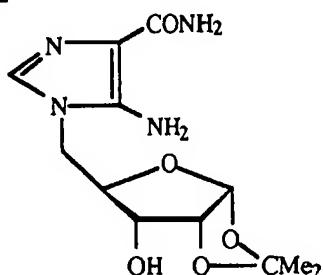
RMN (CDCl_3/TMS) :

| ^1H | $\delta(\text{ppm})$ | $J_{\text{H-H}}$ | (Hz) | $^{13}\text{C}^*$ | $\delta(\text{ppm})$ |
|-------------------|----------------------|-----------------------------|------|---------------------------------------|----------------------|
| H-1' | 5,94 (d) | $J_{(1',2')}$ | 3,9 | C-1' | 104,4 |
| H-2' | 4,52 (d) | $J_{(2',3')}$ | 0,0 | C-2' | 85,0 |
| H-3' | 3,98 (m) | $J_{(3',4')}$ | 2,8 | C-3' | 73,4 |
| H-4' | 4,28 (m) | $J_{(3,\text{OH})}$ | 5,0 | C-4' | 77,9 |
| H-5a | 3,93 (m) | $J_{(5\text{a},5\text{b})}$ | 14,6 | C-5' | 41,8 |
| H-5b | 4,03 (m) | $J_{(4',5\text{a})}$ | 8,1 | C-2 | 130,2 |
| NH ₂ | 5,76 (s) | $J_{(4',5\text{b})}$ | 4,4 | C-4 | 110,7 |
| CONH ₂ | 6,70 (s) | | | C-5 | 142,9 |
| | 6,80 (s) | | | CONH ₂ | 166,6 |
| H-2 | 7,12 (s) | | | $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$ | 110,6 |
| | | | | $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$ | 26,0-26,6 |

* Spectre RMN ^{13}C effectué dans DMSO- $\text{d}6$.

5

Exemple n°3 : Préparation du 5'-(5-amino-4-carbamoylimidazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-ribofuranose.

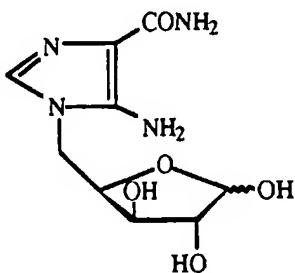


- 10 Le 5'-(5-amino-4-carbamoylimidazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-ribofuranose est préparé selon la méthode décrite à l'exemple 2. A partir de 2,0 g (10,6 mmol) de 5-amino-1,2-O-isopropylidène-5-désoxy- α -D-ribofuranose, on isole après une nuit, 1,8 g (Rdt=58 %) de 5'-(5-amino-4-carbamoylimidazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-ribofuranose, pur d'après les analyses chromatographiques et RMN ^1H et ^{13}C .
- 15 Pf=213°C.

RMN ($\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$)

| ^{13}C | $\delta(\text{ppm})$ |
|---------------------------------------|----------------------|
| C-1' | 103,2 |
| C-2' | 78,7 |
| C-3' | 72,0 |
| C-4' | 77,3 |
| C-5' | 43,4 |
| C-2 | 130,5 |
| C-4 | 111,6 |
| C-5 | 143,1 |
| CONH_2 | 166,5 |
| $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ | 112,4 |
| $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_2$ | 26,1-26,4 |

Exemple n°4 : Préparation du 5'-(5-amino-4-carbamoylimidazol-1-yl)-5'-désoxy- α,β -D-xylofuranose.



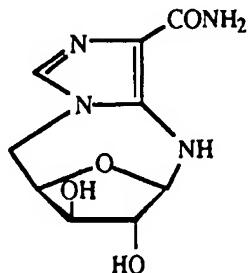
5

Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant, on introduit 0,30 g (0,98 mmol) de 5'-(5-amino-4-carbamoylimidazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-xylofuranose et 10 mL d'une solution aqueuse d'acide trifluoroacétique (2%), le milieu est maintenu sous bonne agitation pendant 5 h à 80°C. Après élimination du solvant sous pression réduite, le mélange est évaporé deux fois avec de l'eau et 3 fois avec l'éthanol afin d'éliminer les traces d'acide, on obtient le produit déprotégé 0,24 g (Rdt= 92%) sous forme, d'après le spectre RMN ^{13}C , d'un mélange d'anomères α et β ($\alpha / \beta = 1 / 1$).

10

Exemple n°5 : Préparation du 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy- β -D-xylofuranosylamino)-4-carbamoylimidazole à partir du 5'-(5-amino-4-carbamoylimidazol-1-yl)-5'-désoxy- α,β -D-xylofuranose.

15



Dans un ballon contenant 0,24 g (0,90 mmol) de 5'-(5-amino-4-carbamoylimidazol-1-yl)-5'-désoxy- α,β -D-xylofuranose, on ajoute 15 mL de MeOH anhydre et 0,20 g de NH₄Cl. Le milieu réactionnel est maintenu sous bonne agitation et à reflux pendant 6h (64°C). Le test de Bratton et Marshall permet de constater la disparition du produit de départ, le milieu est filtré puis évaporé à sec. Le brut est chromatographié sur colonne de gel de silice avec comme éluant un mélange CH₂Cl₂-MeOH. Après recristallisation dans le méthanol, on obtient 0,14 g (Rdt = 60%) de 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy- β -D-xylofuranosylamino)-4-carbamoylimidazole, sous forme d'une poudre blanche, pur d'après les analyses chromatographiques et RMN ¹H et ¹³C.

Pf = 210°C (décomposition)

10

RMN (DMSO-d 6 /TMS)

| ¹ H | δ (ppm) | J _{H-H} | (Hz) | ¹³ C | δ (ppm) |
|-------------------|----------------|------------------------|------|-------------------|----------------|
| H-1' | 4,85 (d) | J _(1',2') | 0,0 | C-1' | 92,3 |
| H-2' | 3,55 (m) | J _(1',NH) | 4,6 | C-2' | 82,9 |
| H-3' | 4,07 (m) | J _(2',3') | 0,0 | C-3' | 78,0 |
| H-4' | 4,49 (m) | J _(2',OH) | 4,6 | C-4' | 76,9 |
| H-5'a | 3,70 (dd) | J _(3',4') | 7,6 | C-5' | 49,2 |
| H-5'b | 4,37 (m) | J _(3',OH) | 4,2 | C-2 | 132,1 |
| H-2 | 7,18 (s) | J _(5'a,5'b) | 14,3 | C-4 | 115,0 |
| 3'-OH | 5,40 (d) | J _(4',5'a) | 2,3 | C-5 | 143,2 |
| 2'-OH | 5,48 (d) | J _(4',5'b) | 1,9 | CONH ₂ | 166,4 |
| CONH ₂ | 6,80 (s) | | | | |
| | 6,95 (s) | | | | |
| NH | 7,23 (d) | | | | |

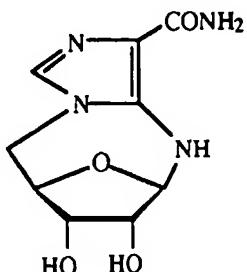
Exemple n°6 : Préparation du 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy- β -D-xylofuranosylamino)-4-carbamoylimidazole à partir du 5'-(5-amino-4-carbamoylimidazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-xylofuranose.

15

500 mg (1,67 mmol) de 5'-(5-amino-4-carbamoylimidazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-xylofuranose sont placés, sous agitation, à température ambiante dans un ballon contenant 5 mL du mélange CF₃COOH-H₂O (9:1, v/v). Après 6 heures de réaction, l'acide trifluoroacétique est évaporé. On obtient après chromatographie du résidu sur gel de silice (éluant : hexane-acétone), 250 mg (Rdt= 62 %) de 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy- β -D-xylofuranosylamino)-4-carbamoylimidazole, pur d'après les analyses chromatographiques et RMN ¹H et ¹³C. Les constantes physicochimiques sont identiques à celles décrites dans l'exemple 5.

20

Exemple n°7 : Préparation du 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy-β-D-ribofuranosylamino)-4-carbamoylimidazole à partir du 5'-(5-amino-4-carbamoylimidazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène-α-D-ribofuranose.



5 Le 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy-β-D-ribofuranosylamino)-4-carbamoylimidazole est préparé selon la méthode décrite à l'exemple 6. A partir de 500 mg de 5'-(5-amino-4-carbamoylimidazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène-α-D-ribofuranose (1,67 mmol), on isole après 5 minutes de réaction, 240 mg (Rdt=60%) de 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy-β-D-ribofuranosylamino)-4-carbamoylimidazole, sous forme de cristaux brunâtres , pur d'après les analyses chromatographiques et RMN ¹H et ¹³C.

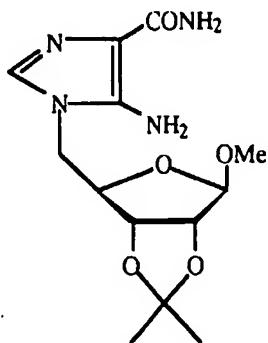
10 Pf=213°C (décomposition à 233°C).

RMN (DMSO-d 6 /TMS)

| ¹ H | δ (ppm) | J _{H-H} | (Hz) | ¹³ C | δ (ppm) |
|-------------------|-----------------|------------------------|------|-------------------|----------------|
| H-1' | 5,08 (d) | J _(1',2') | 0,0 | C-1' | 92,9 |
| H-2' | 3,67 (dd) | J _(1',NH) | 4,4 | C-2' | 76,1 |
| H-3' | 3,78-3,87 (m) | J _(2',3') | nd | C-3' | 71,4 |
| H-4' | 4,32 (m) | J _(2',OH) | 5,6 | C-4' | 83,0 |
| H-5'a | 4,47 (dd) | J _(3',4') | nd | C-5' | 51,7 |
| H-5'b | 3,78-3,87 (dd) | J _(3',OH) | 5,6 | C-2 | 131,9 |
| 3'-OH | 5,05 (d) | J _(5'a,5'b) | 14,1 | C-4 | 114,8 |
| 2'-OH | 5,13 (d) | J _(4',5'a) | 2,2 | C-5 | 142,9 |
| CONH ₂ | 6,80 ; 6,93 (s) | J _(4',5'b) | nd | CONH ₂ | 166,1 |
| H-2 | 7,22 (s) | | | | |
| NH | 7,22 (d) | | | | |

nd : non déterminée

Exemple n°8 : Préparation du 5-amino-1-(1'-O-méthyl-5'-désoxy-β-D-ribofuranos-5'-yl)-4-carbamoylimidazole.



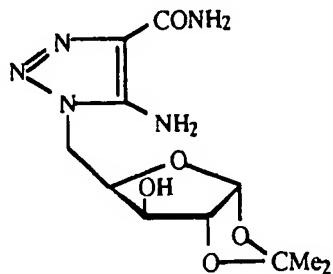
5 Le 5-amino-1-(1'-O-méthyl-5'-désoxy-β-D-ribofuranos-5'-yl)-4-carbamoylimidazole est préparé selon la méthode décrite à l'exemple 2. A partir de 2,15 g (20,6 mmol) de 5-amino-2,3-O-isopropylidène-5-désoxy-β-D-ribofuranoside de méthyle, on obtient, après chromatographie sur colonne de gel de silice avec comme éluant le mélange ternaire acétone/hexane/éthanol : 47/47/6, 1,14 g (Rdt=35%) de 5-amino-1-(1'-O-méthyl-5'-désoxy-β-D-ribofuranos-5'-yl)-4-carbamoylimidazole, pur d'après les analyses chromatographiques et RMN ¹H et ¹³C.

10 Rf = 0,84 (CH₂Cl₂-MeOH; 2:1) Pf=187-188°C

RMN (DMSO-*d* 6 /TMS)

| ¹ H | δ (ppm) | J _{H-H} | (Hz) | ¹³ C | δ (ppm) |
|----------------------------------|----------------|------------------------|------|----------------------------------|----------------|
| H-1' | 4,45 (d) | J _(1',2') | 4,2 | C-1' | 109,2 |
| H-2' | 4,70 (t) | J _(2',3') | 5,9 | C-2' | 84,4 |
| H-3' | 4,67 (d) | J _(3',4') | 0,0 | C-3' | 81,1 |
| H-4' | 4,39 (t) | J _(5'a,4') | 7,1 | C-4' | 83,3 |
| H-5'a | 3,95 (dd) | J _(5'b,4') | 7,7 | C-5' | 45,7 |
| H-5'b | 3,85 (dd) | J _(5'a,5'b) | 14,3 | C-2 | 130,1 |
| H-2 | 7,13 (s) | | | C-4 | 111,6 |
| CONH ₂ | 6,78 (s) | | | C-5 | 142,7 |
| | 6,68 (s) | | | CONH ₂ | 166,6 |
| NH ₂ | 5,84 (s) | | | OCH ₃ | 54,7 |
| C(CH ₃) ₂ | 1,23 (s) | | | C(CH ₃) ₂ | 112,6 |
| | 1,35 (s) | | | C(CH ₃) ₂ | 24,5 |
| O(CH ₃) | 3,3 (s) | | | | 26,1 |

Exemple n°9 : Préparation du 5'-(5-amino-4-carbamoyltriazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-xylofuranose.

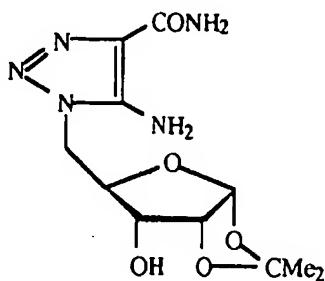


- 5 A une solution de 1,17 g (21 mmol) de KOH dans 3mL d'eau, on ajoute successivement 1,76 g (21 mmol) de cyanoacétamide en solution dans 30 mL de DMF puis lentement 3,0 g (14 mmol) de 5'-azido-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-xylofuranose. Après 24 heures d'agitation, le milieu réactionnel est filtré sur cellite et le filtrat évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris par 60 mL de méthanol et la solution est neutralisée sur résine Dowex 50H⁺. Après filtration, le filtrat est évaporé sous pression réduite et le résidu sirupeux obtenu est chromatographié sur gel de silice (éluant : hexane-acétone) pour conduire à 3,67 g (Rdt = 88%) de 5'-(5-amino-4-carbamoyltriazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-xylofuranose, sous forme de cristaux blancs, , pur d'après les analyses chromatographiques et RMN ¹H et ¹³C.
- 10 Pf = 190°C (décomposition)

RMN (DMSO-d 6 /TMS)

| ¹ H | δ (ppm) | J _{H-H} | (Hz) | ¹³ C | δ (ppm) |
|-------------------|----------------|----------------------|------|----------------------------------|----------------|
| H-1' | 5,87 (d) | J _(1',2') | 3,5 | C-1' | 104,3 |
| H-2' | 4,46 (d) | J _(2',3') | 0,0 | C-2' | 84,9 |
| H-3' | 4,08 (m) | J _(3',4') | nd | C-3' | 73,4 |
| H-4' | 4,39 (m) | J _(3,OH) | 4,6 | C-4' | 77,9 |
| 2xH-5 | 4,32 (m) | | | C-5' | 44,8 |
| NH ₂ | 6,24 (s) | | | C-4 | 121,6 |
| CONH ₂ | 7,42 (s) | | | C-5 | 144,8 |
| | 7,07 (s) | | | CONH ₂ | 164,2 |
| | | | | C(CH ₃) ₂ | 110,6 |
| | | | | C(CH ₃) ₂ | 25,9-26,5 |

Exemple n°10 : Préparation du 5'-(5-amino-4-carbamoyltriazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-ribofuranose



Le 5'-(5-amino-4-carbamoyltriazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-ribofuranose est préparé selon la méthode décrite à l'exemple 9. A partir de 2,0 g (9,3 mmol) de 5-azido-1,2-O-isopropylidène-5-désoxy- α -D-ribofuranose, on isole 2,36 g (Rdt = 85%) de 5'-(5-amino-4-carbamoyltriazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-ribofuranose, sous forme de cristaux blancs, pur d'après les analyses chromatographiques et RMN ¹H et ¹³C.

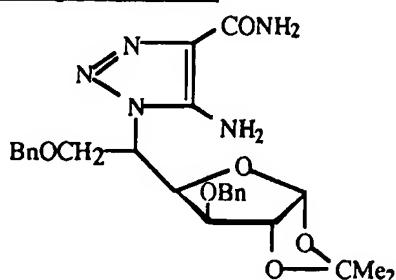
Pf=169°C.

10

RMN (DMSO-*d* 6 /TMS)

| ¹ H | δ (ppm) | J_{H-H} | (Hz) | ¹³ C | δ (ppm) |
|-------------------|----------------|---------------|------|----------------------------------|----------------|
| H-1' | 5,64 (d) | $J_{(1',2')}$ | 3,4 | C-1' | 103,3 |
| H-2' | 4,48 (dd) | $J_{(2',3')}$ | 4,3 | C-2' | 78,8 |
| H-3' | 3,70 (m) | $J_{(3',4')}$ | 8,8 | C-3' | 72,3 |
| H-4' | 4,09 (m) | $J_{(3,0H)}$ | 6,4 | C-4' | 77,3 |
| H-5a | 4,42 (m) | $J_{(5a,5b)}$ | 15,0 | C-5' | 46,3 |
| H-5b | 4,27 (m) | $J_{(4',5a)}$ | 2,2 | C-4 | 121,6 |
| NH ₂ | 6,08 (s) | $J_{(4',5b)}$ | 6,6 | C-5 | 145,3 |
| CONH ₂ | 7,43 (s) | | | CONH ₂ | 164,2 |
| | 7,08 (s) | | | C(CH ₃) ₂ | 111,6 |
| | | | | C(CH ₃) ₂ | 26,2-26,4 |

Exemple n°11 : Préparation du 3',6'-di-*O*-benzyl-5'-(5-amino-4-carbamoyltriazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose



15

Le 3',6'-di-*O*-benzyl-5'-(5-amino-4-carbamoyltriazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose est préparé selon la méthode décrite à l'exemple 9. A partir de 1,0 g (2,4 mmol) de 5'-azido-3',6'-di-*O*-benzyl-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose, on

isole, après 72 heures 0,99 g (Rdt = 83%) de 3',6'-di-O-benzyl-5'-(5-amino-4-carbamoyltriazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose, sous forme de cristaux blancs, , pur d'après les analyses chromatographiques et RMN ^1H et ^{13}C .

Pf=66-68°C.

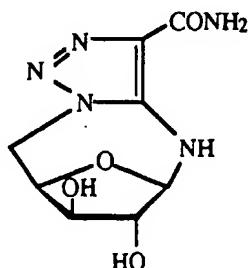
5

RMN (DMSO-*d* 6 /TMS)

| ^1H | δ (ppm) | $J_{\text{H-H}}$ | (Hz) | ^{13}C | δ (ppm) |
|-----------------------|----------------|------------------|------|----------------------------------|----------------|
| H-1' | 5,84 (d) | $J_{(1',2')}$ | 3,7 | C-1' | 103,9 |
| H-2' | 4,85 (dd) | $J_{(2',3')}$ | 0 | C-2' | 81,2 |
| H-3' | 4,02 (d) | $J_{(3',4')}$ | 2,7 | C-3' | 80,4 |
| H-4' | 4,76 (d) | $J_{(4',5')}$ | 0 | C-4' | 77,9 |
| H-5' | 4,82 (dd) | $J_{(5',6'a)}$ | 8 | C-5' | 56,2 |
| H-6'a | 3,89 dd) | $J_{(5',6'b)}$ | 2,6 | C-6' | 67,9 |
| H-6'b | 3,66 (dd) | $J_{(6'a,6'b)}$ | 9,8 | C-4 | 121,4 |
| 2xCH ₃ | 1,26;1,38 (s) | | | C-5 | 145,5 |
| NH ₂ | 6,30 (s) | | | CONH ₂ | 164,4 |
| CONH ₂ | 7,41 (s) | | | C(CH ₃) ₂ | 110,9 |
| | 7,09 (s) | | | C(CH ₃) ₂ | 26,1-26,5 |
| 2CH ₂ (Bn) | 4,71-4,29 (m) | | | CH ₂ (Bn) | 71,9-70,7 |
| Ph (Bn) | 7,41-7,09 (m) | | | Ph (Bn) | 137,6-127,3 |

10

Exemple n°12 : Préparation du 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy- β -D-xylofuranosylamino)-4-carbamoyltriazole à partir du 5'-(5-amino-4-carbamoyltriazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-xylofuranose.



15

Le 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy- β -D-xylofuranosylamino)-4-carbamoyltriazole est préparé selon la méthode décrite à l'exemple 6. A partir de 500 mg (1,7 mmol) de 5'-(5-amino-4-carbamoyltriazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-xylofuranose, on isole après 6 heures 250 mg (Rdt = 62%) de 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy- β -D-xylofuranosylamino)-4-carbamoyltriazole, sous forme de cristaux jaunes pales, , pur d'après les analyses chromatographiques et RMN ^1H et ^{13}C .

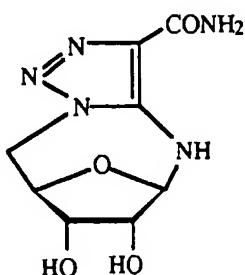
Pd=238°C.

RMN (DMSO-d₆ /TMS)

| ¹³ C | δ(ppm) |
|-------------------|--------|
| C-1' | 91,6 |
| C-2' | 77,1 |
| C-3' | 83,6 |
| C-4' | 76,7 |
| C-5' | 51,6 |
| C-4 | 123,1 |
| C-5 | 144,7 |
| CONH ₂ | 163,9 |

Exemple n°13 : Préparation du 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy-β-D-ribofuranosylamino)-4-carbamoyltriazole à partir du 5'-(5-amino-4-carbamoyltriazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène-α-D-ribofuranose.

5



Le 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy-β-D-ribofuranosylamino)-4-carbamoyltriazole est préparé selon la méthode décrite à l'exemple 6. A partir de 500 mg (1,7 mmol) de 5'-(5-amino-4-carbamoyltriazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène-α-D-ribofuranose, on isole après 5 minutes de réaction, 225 mg (Rdt = 56%) de 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy-β-D-ribofuranosylamino)-4-carbamoyltriazole, sous forme de cristaux jaunes pales, pur d'après les analyses chromatographiques et RMN ¹H et ¹³C.

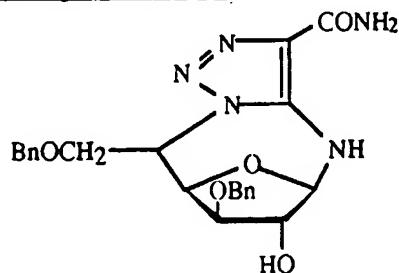
Pd=250°C.

RMN (DMSO-d₆ /TMS)

| ¹ H | δ(ppm) | J _{H,H} | (Hz) | ¹³ C | δ(ppm) |
|-------------------|-----------|----------------------|------|-------------------|--------|
| H-1' | 5,21 (d) | J _(1',2') | 0,0 | C-1' | 92,4 |
| H-2' | 3,72 (t) | J _(2',3') | 5,9 | C-2' | 76,1 |
| H-3' | 3,89 (dt) | J _(3',4') | 2,1 | C-3' | 71,6 |
| H-4' | 4,40 (m) | J _(4',5b) | 2,7 | C-4' | 81,9 |
| H-5'a | 4,83 (dd) | J _(5a,5b) | 14,3 | C-5' | 54,8 |
| H-5'b | 4,23 (dd) | J _(4',5a) | 1,3 | C-4 | 122,7 |
| NH | 7,56 (d) | J _(1',NH) | 3,8 | C-5 | 144,7 |
| CONH ₂ | 7,56 (s) | | | CONH ₂ | 163,8 |
| | 7,18 (s) | | | | |

Exemple n°14 : Préparation 1,5'-cyclo-5-(3',6'-di-O-benzyl-5'-désoxy-β-D-glucofuranose)-4-carbamoyltriazole à partir du 3',6'-di-O-benzyl-5'-(5-amino-4-carbamoyltriazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène-α-D-glucofuranose.

5



Le 1,5'-cyclo-5-(3',6'-O-benzyl-5'-désoxy-β-D-glucofuranose)-4-carbamoyltriazole est préparé selon la méthode décrite à l'exemple 6. A partir de 500 mg (1 mmol) de 3',6'-di-O-benzyl-5'-(5-amino-4-carbamoyltriazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène-α-D-glucofuranose, on isole après 48 heures de réaction, 260 mg (Rdt = 60%) de 1,5'-cyclo-5-(3',6'-di-O-benzyl-5'-désoxy-β-D-glucofuranose)-4-carbamoyltriazole, sous forme de cristaux jaunes pales, , pur d'après les analyses chromatographiques et RMN ¹H et ¹³C.

Pf=103°C.

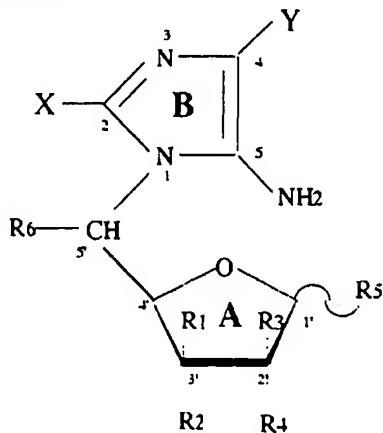
RMN (DMSO-d₆/TMS)

| ¹ H | δ (ppm) | J_{H-H} | (Hz) | ¹³ C | δ (ppm) |
|-----------------------|--------------------------------|-----------------|------|----------------------|----------------|
| H-1' | 5,04 (d) | $J_{(1',2')}$ | 0 | C-1' | 91,8 |
| H-2' | 3,74 (d) | $J_{(2',3')}$ | 0 | C-2' | 81,1 |
| H-3' | 4,92 (d) | $J_{(3',4')}$ | 7,7 | C-3' | 75,3 |
| H-4' | 4,15 (dd) | $J_{(4',5')}$ | 2,7 | C-4' | 85,3 |
| H-5' | 5,09 (m) | $J_{(5',6'a)}$ | 8,0 | C-5' | 60,5 |
| H-6'a | 3,71 (m) | $J_{(5',6'b)}$ | 7,0 | C-6' | 68,1 |
| H-6'b | 3,59 (dd) | $J_{(6'a,6'b)}$ | 9,6 | C-4 | 123,4 |
| NH | 7,57 (d) | $J_{(1',NH)}$ | 4,5 | C-5 | 144,0 |
| CONH ₂ | 7,35-7,15 (sl) 7,66 (s) | | | CONH ₂ | 163,7 |
| 2CH ₂ (Bn) | 7,09 (s) | | | CH ₂ (Bn) | 71,9-71,4 |
| Ph (Bn) | 4,53-4,44 (m) 7,35-7,15 (m) | | | Ph (Bn) | 137,8-126,6 |

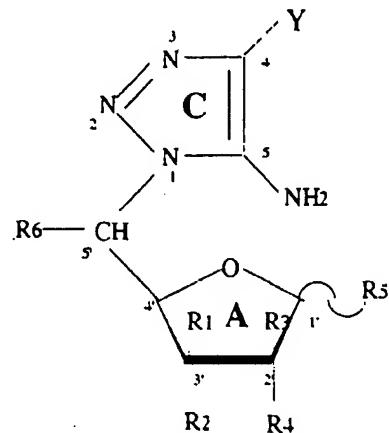
15

Revendications

1- Procédé de synthèse régiospécifique, à partir d'un pentose ou d'un hexose, de composés imidazoliques ou triazoliques permettant d'obtenir des nucléosides inverses et analogues de nucléosides inverses imidazoliques de type 5'-(5-amino-imidazol-1-yl)-5'-désoxyglycose substitués ou non en position -2 et / ou -4 et des nucléosides inverses et analogues de nucléosides inverses 1,2,3-triazoliques de type 5'-(5-amino-triazol-1-yl)-5'-désoxyglycose substitués ou non en position -4 répondant respectivement aux formules générales I et II,

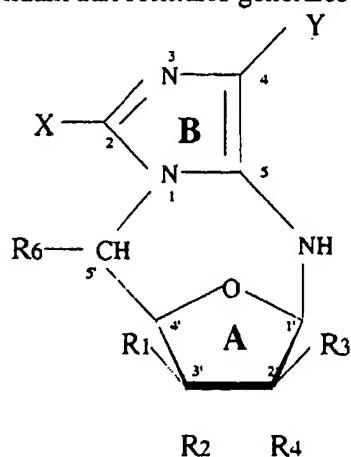


I

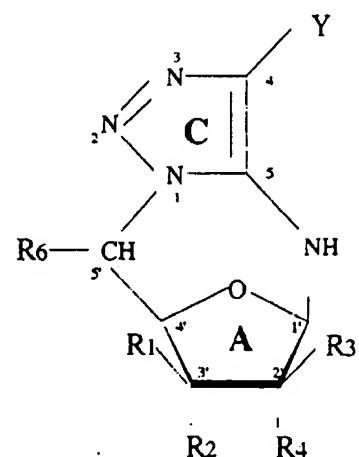


II

ainsi que leurs dérivés polycycliques, de type 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy-β-D-glycoseamino-imidazole et de type 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy-β-D-glycoseamino)-triazole répondant aux formules générales III et IV



III



IV

dans lesquelles, pour l'unité A, les groupements R₁, R₂, R₃, R₄ sont choisis parmi les atomes ou groupes d'atomes H, OH, CN, N₃, halogène, éther, acétal, ester, acide, amide, imidate, amine. Le groupement R₅ est choisi parmi OH, OR, OCOR avec R choisi parmi alkyle, allyle, benzyle, aryle, ou faisant partie d'un groupement 1,2-acétal. L'atome ou groupe d'atomes R₆ est choisi parmi H, -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂OCOR avec R choisi parmi alkyle, allyle,

benzyle, aryle, un halogénoalkyle, l'halogène étant choisi parmi chlorure, bromure, fluorure ou encore R₆ peut être un halogénoalkyle, l'halogène étant choisi parmi chlorure, bromure, fluorure, dans l'unité B, l'atome ou groupe d'atomes X est choisi parmi H, alkyle, aryle, et dans les unités B et C le groupe d'atomes Y est choisi parmi les groupements aldéhyde, cétone, nitrile, ester, amide, ou encore choisi de telle sorte qu'il forme un hétérocycle avec l'atome d'azote exocyclique du cycle imidazolique B ou triazolique C.

La présente invention est caractérisée en ce que le procédé comprend au plus les étapes suivantes :

une étape première (a) de synthèse d'un dérivé N-cyanométhyl imidate d'alkyle dans le cas de la préparation de nucleosides inverses ou analogues de nucléosides inverses de type imidazolique,

une deuxième étape (b) (ou première dans le cas de la préparation de nucleosides inverses ou analogues de nucléosides inverses de type triazolique) de synthèse régiospécifique d'un nucleoside inverse ou analogues de nucléosides inverses imidazolique ou triazolique,

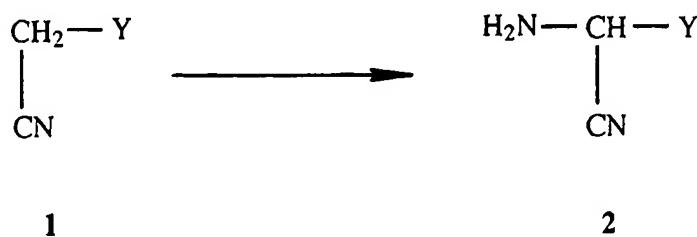
une étape troisième (c) (ou deuxième dans le cas de la préparation de nucleosides inverses ou analogues de nucléosides inverses de type triazolique) de cyclisation intramoléculaire conduisant à un hétérocycle oxadiazépinique.

L'étape (c) peut être suivie de la modification des groupements X et Y, une des modifications du groupement Y permettant la création d'un hétérocycle supplémentaire reliant l'atome d'azote exocyclique de l'unité B ou de l'unité C à l'atome de carbone C-4 de l'unité B ou de l'unité C.

2- Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le pentose est choisi par exemple parmi arabinose, lyxose, ribose, désoxyribose, xylose et l'hexose est choisi par exemple parmi glucose, galactose, allose, mannose.

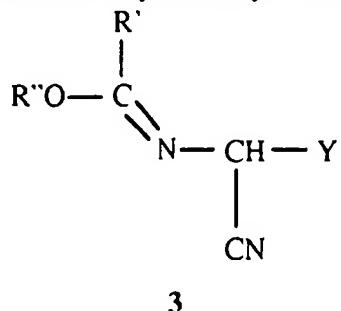
25 3- Procédé selon les revendications 1 et 2 caractérisé en ce que l'étape (a) de synthèse d'un dérivé N-cyanométhyl imidate d'alkyle comprend la séquence suivante : une étape a₁ conduisant à un dérivé cyano- α -aminé, une étape a₂ conduisant à un dérivé N-cyanométhyl imidate d'alkyle.

30 L'étape a₁ est caractérisée par l'introduction du groupement aminé en position α sur le dérivé nitrile de type 1 pour conduire au dérivé cyano- α -aminé de type 2.



Le groupement Y est choisi parmi les groupements aldéhyde, cétone, nitrile, ester, amide ou leurs précurseurs ou encore choisi de telle sorte qu'il permette directement ou indirectement la formation d'un hétérocycle avec l'atome d'azote exocyclique porté par le cycle imidazolique B ou triazolique C.

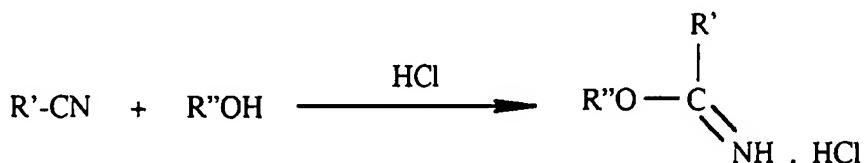
L'étape a₂, conduisant à un dérivé N-cyanométhyl imidate d'alkyle de type 3,



dans lequel R' est choisi parmi H, alkyle, aryle, R" est choisi parmi alkyle, aryle, et Y comme défini précédemment (cf étape a₁), est caractérisée en ce qu'elle peut être menée :

- soit en une étape par réaction sur le dérivé de type 2 d'un orthoformiate de type R'-C(OR")₃, avec R' et R" comme définis précédemment, dans un solvant polaire qui peut être choisi par exemple parmi acetonitrile, dichlorométhane, chloroforme, à la température appropriée :

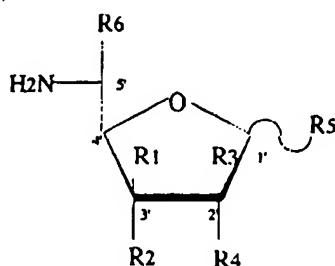
- soit en deux étapes : préparation du chlorhydrate d'imine ci-après,



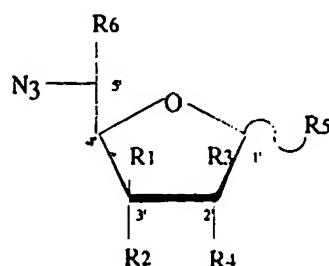
par action, en présence de HCl anhydre à la température appropriée, du nitrile R'-CN sur l'alcool R"OH avec R' et R" comme définis précédemment;

suivie de sa condensation sur le dérivé de type 3, à la température appropriée, dans un solvant polaire qui peut être choisi par exemple parmi acetonitrile, dichlorométhane.

4 Procédé selon les revendications 1 à 3 caractérisé en ce que l'étape (b) de synthèse régiospécifique du nucléoside inverse, ou de l'analogue de nucléoside inverse, est réalisée pour les composés de type I par condensation de l'imidate de type 3 sur l'aminofuranose de type 4, avec R₁-R₆ comme définis précédemment, ou encore pour les composés de type II par condensation d'un nitrile de type 1 sur l'azidofuranose de type 5, avec R₁-R₆ comme définis précédemment,



4



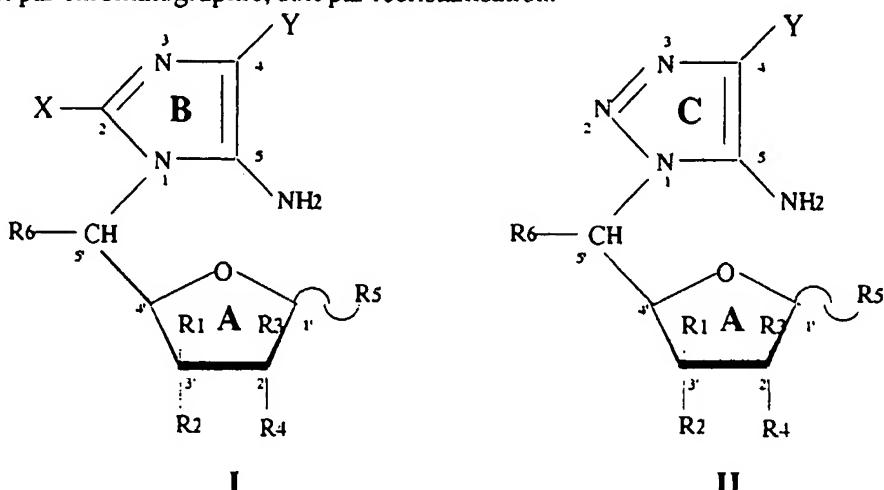
5

25 à la température appropriée, dans un solvant polaire choisi par exemple parmi acetonitrile, dichlorométhane, chloroforme, tétrahydrofurane, diméthylformamide, en présence ou non pour

les composés de type I d'un acide faible protique ou aprotique choisi par exemple parmi les hydrohalogénates d'amine, les halogénures d'ammonium, les acides de Lewis, les acides carboxyliques, ou encore pour les composés de type II en présence d'une base choisie par exemple parmi $\text{Ca}(\text{OH})_2$, KOH , NaOH , LiOH , un carbonate ou un hydrogénocarbonate alcalin ou alcalino-terreux, utilisée ou non en présence d'eau.

5 Pour les composés de type I, cette étape (b) peut être réalisée soit après avoir isolé l'imidate 3 issu de l'étape (a), soit *in situ* dans le milieu réactionnel de l'étape (a).

Lorsque la condensation est terminée, le milieu réactionnel est filtré avec ou sans neutralisation préalable du catalyseur et le solvant est éliminé sous pression réduite. Le brut est 10 purifié soit par chromatographie, soit par recristallisation.

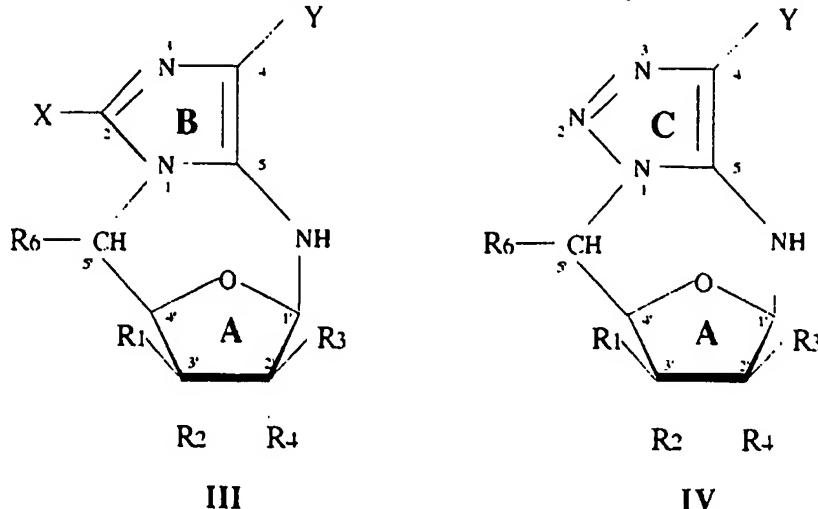


Dans les produits de type I et II obtenus, les groupements R_1 , R_2 , R_3 , R_4 sont choisis parmi les atomes ou groupes d'atomes H, OH, CN, N_3 , halogène, éther, acétal, ester, acide, amide, imidate, amine, le groupement R_5 est choisi parmi OH, OR, OCOR avec R choisi parmi alkyle, allyle, benzyle, aryle, ou faisant partie d'un groupement 1,2-acétal, l'atome ou groupe d'atomes R_6 est choisi parmi H, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OR}$, $-\text{CH}_2\text{OCOR}$ avec R choisi parmi alkyle, allyle, benzyle, aryle, un halogénoalkyle, l'halogène étant choisi parmi chlorure, bromure, fluorure ou encore R_6 peut être un halogénoalkyle, l'halogène étant choisi parmi chlorure, bromure, fluorure, l'atome ou groupe d'atomes X est choisi parmi H, alkyle, aryle, et le groupe d'atomes Y est choisi parmi les groupements aldéhyde, cétone, nitrile, ester, amide, ou encore choisi de telle sorte qu'il forme un hétérocycle avec l'atome d'azote exocyclique du cycle imidazolique B ou triazolique C.

15 L'étape (b) peut être suivie de l'introduction de tout ou partie des groupements R_1 à R_4 et 20 R_6 souhaités, comme définis précédemment.

25 5- Procédé selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisé en ce que l'étape (c) de synthèse de dérivés polycycliques, possédant des éléments structuraux à la fois des nucléosides imidazoliques et de l'hétérocycle diazépinique, de type III ou encore possédant des éléments 30 structuraux à la fois des nucléosides triazoliques et de l'hétérocycle diazépinique, de type IV se

caractérisé en ce qu'elle est réalisée par la cyclisation intramoléculaire résultant de l'attaque de l'atome d'azote exocyclique de l'unité B ou C sur le site anomérique de l'unité A.



5

Dans les produits de type III et IV obtenus, les groupements R_1 , R_2 , R_3 , R_4 sont choisis parmi les atomes ou groupes d'atomes H, OH, CN, N_3 , halogène, éther, acétal, ester, acide, amide, imidate, amine, l'atome ou groupe d'atomes R_6 est choisi parmi H, $-CH_2OH$, $-CH_2OR$, $-CH_2OCOR$ avec R choisi parmi alkyle, allyle, benzyle, aryle, un halogénoalkyle, l'halogène étant choisi parmi chlorure, bromure, fluorure ou encore R_6 peut être un halogénoalkyle, l'halogène étant choisi parmi chlorure, bromure, fluorure, l'atome ou groupe d'atomes X est choisi parmi H, alkyle, aryle, et le groupe d'atomes Y est choisi parmi les groupements aldéhyde, cétone, nitrile, ester, amide, ou encore choisi de telle sorte qu'il forme un hétérocycle avec l'atome d'azote exocyclique du cycle imidazolique B (composés de type III) ou avec l'atome d'azote exocyclique du cycle triazolique C (composés de type IV).

10

15

Lorsque dans les dérivés de type I ou II, R_5 appartient à un groupement 1',2'-acétal, il doit être procédé à la désacétalisation préalable régénérant le groupement OH anomérique. Cette réaction peut être réalisée dans un solvant hydroxylé SOH par acido-catalyse soit en phase homogène, soit en phase hétérogène. Le solvant hydroxylé SOH peut être l'eau, un alcool, un mélange eau - alcool, un mélange alcool - alcool, ou encore eau ou alcool associé à un cosolvant non hydroxylé. L'alcool peut être choisi par exemple parmi le méthanol, l'éthanol, le propanol. Le cosolvant non hydroxylé peut être choisi par exemple parmi le dioxane, le tétrahydrofurane.

20

25

L'acido-catalyse peut être réalisée par l'addition au milieu, d'acides organique ou minéral ou encore de résine acide. L'acide organique peut être choisi parmi les acides carboxyliques ou sulfoniques, comme par exemple les acides formique, acétique, trifluoroacétique, paratoluènesulfonique. L'acide minéral peut être choisi par exemple parmi les acides sulfurique, chlorhydrique, nitrique, phosphorique. La résine acide peut être choisie par exemple parmi Amberlite, Amberlyst, Dowex.

30

La cyclisation à partir des dérivés de type I ou II porteurs d'un groupement OH sur le site anomérique ($R_5 = OH$) peut s'effectuer à la température appropriée dans un solvant polaire

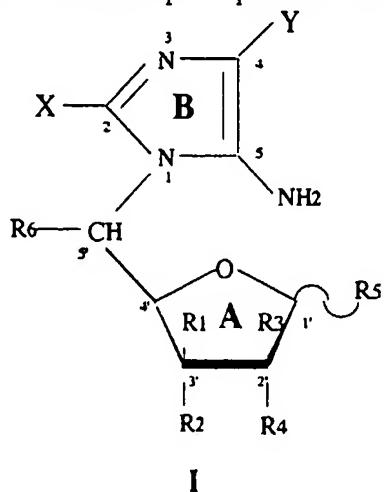
anhydre en présence d'un acide minéral ou organique comme défini précédemment pour la désacétalisation ou encore d'un sel minéral. Le solvant polaire peut être choisi par exemple parmi méthanol, éthanol, alcool. Le sel minéral peut être choisi par exemple parmi NH_4Cl , les halogénures alcalins, MgSO_4 , les sulfates alcalins. Selon la nature du catalyseur acide utilisé, sa concentration et les conditions opératoires retenues, les étapes de désacétalisation et de cyclisation peuvent avantageusement être conduites simultanément.

La cyclisation peut être accélérée après avoir activé le site anomérique de l'unité A. R_5 peut alors être choisi par exemple parmi les halogénures comme par exemple chlorure, bromure, iodure, ou parmi les éthers comme par exemple méthylique, éthylique, alkylque, allylique, benzylique, arylique, ou parmi les esters comme par exemple acétate, propanoate, sulfonate, benzoate. Alors la cyclisation peut se réaliser dans un solvant aprotique anhydre en présence d'un acide de Lewis ou d'un dérivé silylé. Le solvant peut être choisi par exemple parmi dichlorométhane, dichloroéthane, tétrahydrofurane, acetonitrile. L'acide de Lewis peut être choisi par exemple parmi SnCl_2 , SnCl_4 , ZnCl_2 . Le dérivé silylé peut être choisi par exemple parmi $\text{Me}_3\text{SiOSO}_2\text{CF}_3$, $t\text{BuMe}_2\text{SiOSO}_2\text{CF}_3$.

L'étape (c) peut être suivie de la modification des groupements X et Y pour obtenir le produit final souhaité. La modification du groupement Y peut, par exemple, permettre de créer un hétérocycle supplémentaire reliant l'atome d'azote exocyclique de l'unité B ou de l'unité C à l'atome de carbone C-4 de l'unité B ou de l'unité C.

20

6- Molécules de formule générale I obtenues par le procédé selon l'une des revendications 1 à 4,



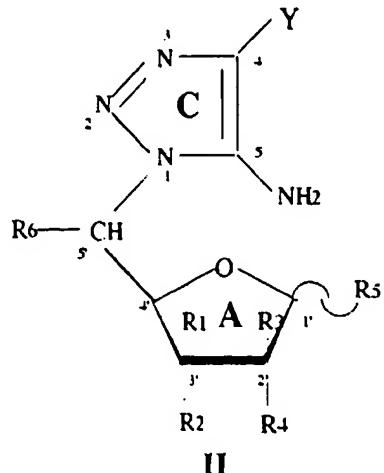
I

25 dans laquelle, pour l'unité A, les groupements R_1 , R_2 , R_3 , R_4 sont choisis parmi les atomes ou groupes d'atomes H, OH, CN, N_3 , halogène, éther, acétal, ester, acide, amide, imidate, amine. Le groupement R_5 est choisi parmi OH, OR, OCOR avec R choisi parmi alkyle, allyle, benzyle, aryle, ou faisant partie d'un groupement 1,2-acétal. L'atome ou groupe d'atomes R_6 est choisi parmi H, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OR}$, $-\text{CH}_2\text{OCOR}$ avec R choisi parmi alkyle, allyle, benzyle, aryle, un halogénoalkyle, l'halogène étant choisi parmi chlorure, bromure, fluorure ou encore R_6 peut être un halogénoalkyle, l'halogène étant choisi parmi chlorure, bromure, fluorure, dans l'unité B, l'atome ou groupe d'atomes X est choisi parmi H, alkyle, aryle, le groupe d'atomes Y est

30

choisi parmi les groupements aldéhyde, cétone, nitrile, ester, amide, ou encore choisi de telle sorte qu'il forme un hétérocycle avec l'atome d'azote exocyclique du cycle imidazolique B.

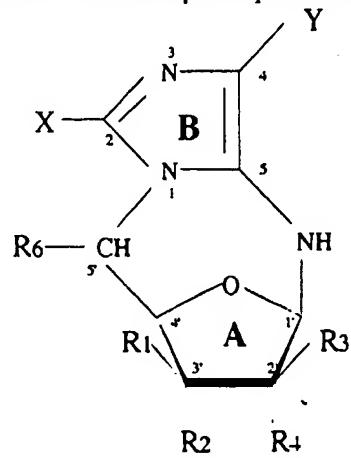
5 7- Molécules de formule générale II obtenues par le procédé selon l'une des revendications 1 à 4.



dans laquelle, pour l'unité A, les groupements R₁, R₂, R₃, R₄ sont choisis parmi les atomes ou groupes d'atomes H, OH, CN, N₃, halogène, éther, acétal, ester, acide, amide, imidate, amine.

10 Le groupement R₅ est choisi parmi OH, OR, OCOR avec R choisi parmi alkyle, allyle, benzyle, aryle, ou faisant partie d'un groupement 1,2-acétal. L'atome ou groupe d'atomes R₆ est choisi parmi H, -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂OCOR avec R choisi parmi méthyle, éthyle, alkyle, allyle, benzyle, aryle, un halogénoalkyle, l'halogène étant choisi parmi chlorure, bromure, fluorure ou encore R₆ peut être un halogénoalkyle, l'halogène étant choisi parmi chlorure, bromure, fluorure, dans l'unité C le groupe d'atomes Y est choisi parmi les groupements aldéhyde, cétone, nitrile, ester, amide, ou encore choisi de telle sorte qu'il forme un hétérocycle avec l'atome d'azote exocyclique du cycle triazolique C.

15 8- Molécules de formule générale III obtenues par le procédé selon l'une des revendications 1 à 5,

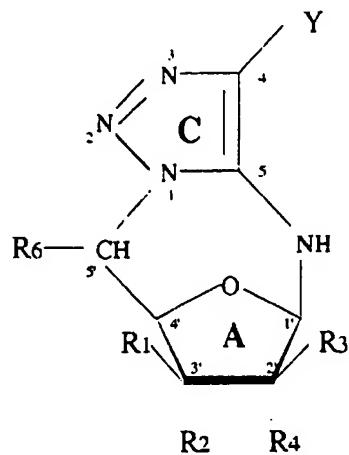


20

dans laquelle, pour l'unité A, les groupements R₁, R₂, R₃, R₄ sont choisis parmi les atomes ou groupes d'atomes H, OH, CN, N₃, halogène, éther, acétal, ester, acide, amide, imidate, amine, l'atome ou groupe d'atomes R₆ est choisi parmi H, -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂OCOR avec R

choisi parmi alkyle, allyle, benzyle, aryle, un halogénoalkyle, l'halogène étant choisi parmi chlorure, bromure, fluorure ou encore R₆ peut être un halogénoalkyle, l'halogène étant choisi parmi chlorure, bromure, fluorure, dans l'unité B, l'atome ou groupe d'atomes X est choisi parmi H, alkyle, aryle, le groupe d'atomes Y est choisi parmi les groupements aldéhyde, cétone, nitrile, ester, amide, ou encore choisi de telle sorte qu'il forme un hétérocycle avec l'atome d'azote exocyclique du cycle imidazolique B.

5 9- Molécules de formule générale IV obtenues par le procédé selon l'une des revendications 1 à 5,



10

IV

dans laquelle, pour l'unité A, les groupements R₁, R₂, R₃, R₄ sont choisis parmi les atomes ou groupes d'atomes H, OH, CN, N₃, halogène, éther, acétal, ester, acide, amide, imidate, amine, l'atome ou groupe d'atomes R₆ est choisi parmi H, -CH₂OH, -CH₂OR, -CH₂OCOR avec R choisi parmi alkyle, allyle, benzyle, aryle, un halogénoalkyle, l'halogène étant choisi parmi chlorure, bromure, fluorure ou encore R₆ peut être un halogénoalkyle, l'halogène étant choisi parmi chlorure, bromure, fluorure, dans l'unités C le groupe d'atomes Y est choisi parmi les groupements aldéhyde, cétone, nitrile, ester, amide, ou encore choisi de telle sorte qu'il forme un hétérocycle avec l'atome d'azote exocyclique du cycle triazolique C.

- 10- Le 5'-(5-amino-4-carbamoylimidazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-xylofuranose.
- 11- Le 5'-(5-amino-4-carbamoylimidazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-ribofuranose.
- 12- Le 5'-(5-amino-4-carbamoylimidazol-1-yl)-5'-désoxy- α , β -D-xylofuranose.
- 13- Le 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy- β -D-xylofuranosylamino)-4-carbamoylimidazole.
- 14- Le 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy- β -D-ribofuranosylamino)-4-carbamoylimidazole
- 15- Le 5-amino-1-(1'-O-méthyl-5'-désoxy- β -D-ribofuranos-5'-yl)-4-carbamoylimidazole.
- 16- Le 5'-(5-amino-4-carbamoyltriazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-xylofuranose.
- 17- Le 5'-(5-amino-4-carbamoyltriazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-ribofuranose.

- 18- Le 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy- β -D-xylofuranosylamino)-4-carbamoyltriazole.
- 19- Le 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy- β -D-ribofuranosylamino)-4-carbamoyltriazole
- 20- Le 3',6'-di-O-benzyl-5'-(5-amino-4-carbamoyltriazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose.
- 5 21- Le 1,5'-cyclo-5-(3',6'-di-O-benzyl-5'-désoxy- β -D-glucofuranose)-4-carbamoyltriazole.
- 22- Médicament actif dans le domaine des antiviraux, des antibiotiques, des tumeurs prémalignes et malignes, des leucémies aigües et chroniques contenant un composé selon l'une quelconque des revendications 6 à 21.

10